

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

10/506801

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. September 2003 (12.09.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/074479 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 317/42,
311/47, 281/06, C07D 271/06, A61K 31/175, 31/18,
31/4245, A61P 7/02

GLEITZ, Johannes [DE/DE]; Liebigstrasse 26, 64293
Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/01177

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
6. Februar 2003 (06.02.2003)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 09 211.7 4. März 2002 (04.03.2002) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US*): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): MEDERSKI, Werner
[DE/DE]; Katzenelnbogenweg 1, 64673 Zwingenberg
(DE). CEZANNE, Bertram [DE/DE]; Bahnstrasse
74, 64546 Mörfelden-Walldorf (DE). TSAKLAKIDIS,
Christos [GR/DE]; Im Langgewann 54, 69469 Weinheim
(DE). DORSCH, Dieter [DE/DE]; Königsberger Strasse
17A, 64372 Ober-Ramstadt (DE). BARNES, Christopher
[GB/DE]; Allee Strasse 21, 65812 Bad Soden (DE).

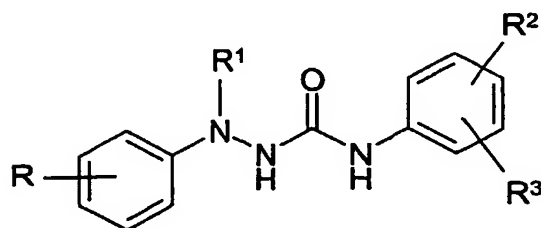
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SEMICARBAZIDE DERIVATIVES AND THEIR USE AS ANTITHROMBOTICS

(54) Bezeichnung: SEMICARBAZIDDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS ANTITHROMBOTIKA



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the novel compounds
of formula (I), wherein R, R¹, R² and R³ are defined as in
claim 1. The novel compounds are inhibitors of coagulation
factor Xa and are used in the prophylaxis and/or therapy of
thromboembolic diseases and in the treatment of tumors.

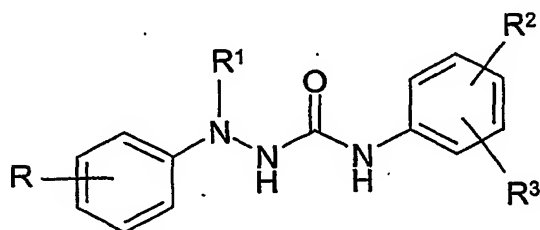
(57) Zusammenfassung: Neue Verbindungen der Formel I
worin R, R¹, R² und R³ die in Patentanspruch 1 angegebene
Bedeutung haben, sind Inhibitoren des Koagulationsfaktors
Xa und können zur Prophylaxe und/oder Therapie von

thromboembolischen Erkrankungen und zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

WO 03/074479 A1

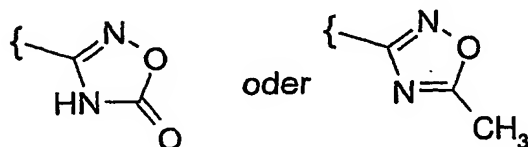
SEMICARBAZIDDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS ANTITHROMBOTIKA

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

R C(=NH)-NH₂, das auch einfach durch OH, OCOOA,
 15 OCOO(CH₂)_nN(A)₂, OCOO(CH₂)_m-Het, COO(CH₂)_nN(A)₂,
 COO(CH₂)_m-Het, CO-C(A)₂-R⁴, COOA, COSA, COOAr, COOAr'
 substituiert sein kann,
 CH₂NH₂,



25 R¹ X, Ar oder Ar',
 R² einfach durch S(O)_pA, S(O)_pNHA, CF₃, COOA oder CH₂NHA
 substituiertes Phenyl,

R³ H oder Hal,

30 R⁴ -CHAl₃, O(C=O)A oder

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OH, OA,
 35 NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CF₃, CN, Hal, COA, NHCOA, COOA,

CONH₂, CONHA, CONA₂, S(O)_pA, S(O)_pNH₂, S(O)_pNHA,
S(O)_pNA₂ substituiertes Phenyl,

Ar' -(CH₂)_n-Ar,

A H, unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-20 C-
5 Atomen,

X unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin
eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder
auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

10 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder
aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,
der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch A substituiert sein
kann,

15 Hal F, Cl, Br oder I,

n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,

m 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,

p 0, 1 oder 2

bedeuten,

20 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-
isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvol-
25 len Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung
von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei
30 guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besit-
zen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und
können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen
Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose,
Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie
35 und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin der Blutgerinnungskaskade sein.

5 Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer Wirkung sind z.B. aus der EP 0 540 051 B1, WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511, WO 00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 00/71512, WO 00/71515 oder WO 00/71516 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen sind z.B. in der WO 97/08165 beschrieben. Aromatische Heterocyclen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z.B. aus der WO 96/10022 bekannt. Substituierte N-[(Aminoiminomethyl)-phenylalkyl]-azaheterocyclamide als Faktor Xa Inhibitoren sind in WO 15 96/40679 beschrieben.

Regioisomere Verbindungen der erfindungsgemäßen Derivate sind in der DE 10040783.8 beschrieben (Verbindungen der Formel 7 in Syntheschema 1).

20 Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der aktivierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa, oder auf die Hemmung anderer aktivierter Serinproteasen wie Faktor VIIa, Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.

30 Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die 35 Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.

Die Messung der Inhibierung von Thrombin kann z.B. nach der Methode von G. F. Cousins et al. in *Circulation* 1996, 94, 1705-1712 erfolgen.

5 Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze greifen durch Inhibierung des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein und hemmen so die Entstehung von Thromben.

10 Die Inhibierung des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-
15 Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* 1990, 63, 220-223 beschrieben.

20 Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* 1994, 71, 314-319 erfolgen.

Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des
25 Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.

Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen
30 Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in
35 *Thrombosis Research* 1996, 84, 73-81 beschrieben.

Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.

5 Die Inhibierung von Faktor IXa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* **1998**, 273, 12089-12094
10 beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin zur Behandlung von Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet
15 werden.

Ein Zusammenhang zwischen dem Tissuefaktor TF / Faktor VIIa und der Entwicklung verschiedener Krebsarten wurde von T.Taniguchi und N.R.Lemoine in *Biomed. Health Res.* (2000), 41 (*Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer*), 57-59, aufgezeigt.
20

Die im nachfolgenden aufgeführten Publikationen beschreiben eine anti-tumorale Wirkung von TF-VII und Faktor Xa Inhibitoren bei verschiedenen Tumorarten:

25 K.M. Donnelly et al. in *Thromb. Haemost.* 1998; 79: 1041-1047;
E.G. Fischer et al. in *J. Clin. Invest.* 104: 1213-1221 (1999);
B.M. Mueller et al. in *J. Clin. Invest.* 101: 1372-1378 (1998);
M.E. Bromberg et al. in *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 88-92

30 Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Behandlung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen,
35 Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio

intermittens, venöse Thrombose, pulmonale Embolie, arterielle Thrombose, myocardiale Ischämie, instabile Angina und auf Thrombose basierender Schlaganfall.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch zur Behandlung oder Prophylaxe von atherosklerotischen Erkrankungen wie koronarer arterieller Erkrankung, cerebraler arterieller Erkrankung oder peripherer arterieller Erkrankung eingesetzt.

10 Die Verbindungen werden auch in Kombination mit anderen Thrombolytika bei myocardialen Infarkt eingesetzt, ferner zur Prophylaxe zur Reocclusion nach Thrombolyse, percutaner transluminaler Angioplastie (PTCA) und koronaren Bypass-Operationen.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden ferner verwendet zur Prävention von Retrombose in der Mikrochirurgie, ferner als Antikoagulantien im Zusammenhang mit künstlichen Organen oder in der Hämodialyse.

20 Die Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Reinigung von Kathetern und medizinischen Hilfsmitteln bei Patienten *in vivo*, oder als Antikoagulantien zur Konservierung von Blut, Plasma und anderen Blutprodukten *in vitro*. Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung bei solchen Erkrankungen, bei denen die Blutkoagulation entscheidend zum Erkrankungsverlauf beiträgt oder eine
25 Quelle der sekundären Pathologie darstellt, wie z.B. bei Krebs einschließlich Metastasis, entzündlichen Erkrankungen einschließlich Arthritis, sowie Diabetes.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur Behandlung von Migräne (F.Morales-Asin et al., Headache, 40, 2000, 45-47).

35 Bei der Behandlung der beschriebenen Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Kombination mit anderen thrombolytisch wirksamen Verbindungen eingesetzt, wie z.B. mit dem

"tissue plasminogen activator" t-PA, modifiziertem t-PA, Streptokinase oder Urokinase. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit den anderen genannten Substanzen entweder gleichzeitig oder vorher oder nachher gegeben.

5 Besonders bevorzugt ist die gleichzeitige Gabe mit Aspirin, um ein Neuauftreten der Thrombenbildung zu verhindern.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch verwendet in Kombination mit Blutplättchen-Glycoprotein-Rezeptor (IIb/IIIa)-
10 Antagonisten, die die Blutplättchenaggregation inhibieren.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I
15 nach den Ansprüchen 1-9 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden und/oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit
20 setzt, indem man

i) eine Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat oder Oxazolidinonderivat durch Hydrogenolyse oder Solvolyse freisetzt,

25 ii) eine konventionelle Aminoschutzgruppe durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel durch Wasserstoff ersetzt oder eine durch eine konventionelle Schutzgruppe geschützte Aminogruppe in Freiheit setzt,

30 b) einen Rest R in einen anderen Rest R umwandelt, indem man

i) eine Cyangruppe zu einer Amidinogruppe umsetzt,
35 ii) eine Amidgruppe zu einer Aminoalkylgruppe reduziert,
iii) eine Cyangruppe zu einer Aminoalkylgruppe reduziert,

und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

5 Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen
10 Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die
15 Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen
20 Verbindungen gespalten werden.

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

25 Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

30 Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A, gilt, daß deren
35 Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter R, R¹, R², R³ die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

5 X bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear), verzweigt oder cyclisch, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 oder 20 C-Atome. X bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Iso-
propyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2-
10 oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

15 X bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl.

20 Cyclisches Alkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear), verzweigt oder cyclisch, und hat
25 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 oder 20 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder
30 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

35 A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl,

Alkylen bedeutet vorzugsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen oder Hexylen, ferner verzweigtes Alkylen.

-COA (Acyl) bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, ferner auch Butyryl, Pentanoyl, Hexanoyl oder z.B. Benzoyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere auch die durch -COA, -COOA, -OH oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe

substituierten $-C(=NH)-NH_2$ - Verbindungen der Formel I.

R bedeutet vorzugsweise Amidino, das auch durch OH substituiert sein kann oder CH_2NH_2 .

R^1 bedeutet vorzugsweise Phenyl, Benzyl oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen,

R^2 bedeutet vorzugsweise einen einfach durch Alkylsulfonyl $[S(O)_2A]$ oder Aminosulfonyl $[S(O)_2NHA]$ substituierten Phenylrest, wobei insbesondere die Substituenten SO_2CH_3 oder SO_2NH_2 bevorzugt sind.

R^3 bedeutet vorzugsweise H oder F.

Ar bedeutet z.B. unsubstituiertes Phenyl, weiterhin vorzugsweise z.B. durch A, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Nitro, Cyan, Formyl, Acetyl, Propionyl, Trifluormethyl, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Sulfonamido, Methylsulfonamido, Ethylsulfonamido, Propylsulfonamido, Butylsulfonamido, Dimethylsulfonamido, Phenylsulfonamido, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder durch Aminocarbonyl mono-, di- oder trisubstituiertes Phenyl.
Ar bedeutet ganz besonders bevorzugt unsubstituiertes Phenyl.

Het bedeutet z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-

5 Isothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter
10 bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

15 Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

20 Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylenedioxyphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl,
30 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylenedioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylenedioxy)-phenyl oder auch 3,4-

Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydro-benzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

5 Het bedeutet vorzugsweise einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch A substituiert sein kann.

10 Het bedeutet ganz besonders bevorzugt Pyridyl, Pyrimidinyl, Morpholin-4-yl, Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Piperazin-1-yl oder Oxazolidin-3-yl.

15 Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

20 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ie ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

25 in Ia R Amidino, das auch durch OH substituiert sein kann oder CH_2NH_2 bedeutet;

30 in Ib R^1 Phenyl, Benzyl oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen, bedeutet;

35 in Ic R^3 H oder F bedeutet;

in Id R^2 einen einfach durch Alkylsulfonyl oder Aminosulfonyl
substituierten Phenylrest,
bedeutet;

5 in le R^2 einen einfach durch Methylsulfonyl oder Aminosulfonyl
substituierten Phenylrest,
bedeutet;

10 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-
isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Her-
stellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt,
wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl,
Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)
beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die ge-
nannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch
20 von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch
machen.

25 Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden,
so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort
weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

30 Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem
man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate
durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden
Mittel in Freiheit setzt.

35 Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind
solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder
mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende

geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Bevorzugte Ausgangsstoffe sind auch die Oxadiazolderivate, die in die entsprechenden Amidinoverbindungen überführt werden können.

Die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat kann z.B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z.B. Raney-Nickel) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich die nachfolgend angegebenen, insbesondere Alkohole wie Methanol oder Ethanol, organische Säuren wie Essigsäure oder Propionsäure oder Mischungen daraus. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° (Raumtemperatur) und 1-10 bar durchgeführt.

Die Einführung der Oxadiazolgruppe gelingt z.B. durch Umsetzung der Cyanverbindungen mit Hydroxylamin und Reaktion mit Phosgen, Dialkylacarbonat, Chlorameisensäureester, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Acetanhydrid.

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluy; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxyl"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind

Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxy-
schutzgruppen sind u.a. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, p-Nitrobenzoyl, p-
Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl
besonders bevorzugt sind.

5

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionel-
len Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit
starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit
10 anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefel-
säure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder
Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit
eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer
15 erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise
organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie
Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlen-
wasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol,
Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der
20 vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Über-
schuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlor-
säure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlor-
säure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung
25 liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet
man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

30

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Di-
chlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten
werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von
Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

35

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die
Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat)) können z. B.
durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B.

eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei
5 Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an
10 Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie
15 Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Trifluormethylbenzol, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether
20 (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO);
25 Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

30 Die Umwandlung einer Cyangruppe in eine Amidinogruppe erfolgt durch Umsetzung mit z.B. Hydroxylamin und anschließender Reduktion des N-Hydroxyamidins mit Wasserstoff in Anwesenheit eines Katalysators wie z.B. Pd/C.

35 Zur Herstellung eines Amidins der Formel I kann man an ein Nitril auch Ammoniak anlagern. Die Anlagerung erfolgt bevorzugt mehrstufig, indem man in an sich bekannter Weise a) das Nitril mit H₂S in ein Thioamid

umwandelt, das mit einem Alkylierungsmittel, z.B. CH_3I , in den entsprechenden S-Alkyl-imidothioester übergeführt wird, welcher seinerseits mit NH_3 zum Amidin reagiert, b) das Nitril mit einem Alkohol, z.B. Ethanol in Gegenwart von HCl in den entsprechenden Imidoester umwandelt und diesen mit Ammoniak behandelt (Pinner-Synthese), oder
5 c) das Nitril mit Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid umsetzt und das Produkt anschließend hydrolysiert.

10 Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

15 Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, oder mit $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$ umsetzen, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin
20 bei Temperaturen zwischen -60 und $+30^\circ$.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B.
25 Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B.
30 Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure,
35

5 Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

10 Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

15 Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin können verwendet werden.

20 Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

25 Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei
30 der Synthese eingesetzt werden.

35 Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure,

Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

Diese Zubereitungen können in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlenhydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen An-

wendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder oder auch als Nasenspray. Die neuen Verbindungen können auch
5 lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-,
10 Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thrombo-
15 embolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren,
20 Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere
25 zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der
30 eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher
35 die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

- 5 (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittels.

10 Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren

15 Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittels gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

20 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

25 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen,

30 in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des

35 Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase

über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$
ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$ (wenn nichts anderes angegeben)

Beispiel 1

Herstellung von

1-(3-N-Hydroxyamidinophenyl)-4-(3-fluor-2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-1-phenylsemicarbazid 8

1-(3-Amidinophenyl)-4-(3-fluor-2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-1-phenylsemicarbazid 9

1-(3-Aminomethylphenyl)-4-(3-fluor-2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-1-phenylsemicarbazid 10

nach Syntheschema 1

Reaktionsbedingungen zu Syntheschema 1:

Stufe 1. 20,0 g (75,384 mmol) 3-Fluor-2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylamin 2 werden in 300 mL THF gelöst und unter Rühren bei RT 9,149 mL (75,384 mmol) Trichlormethylchlorformiat zugetropft. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch 3 h unter Rückfluss erhitzt. So erhält man das gewünschte Isocyanat 3. Zu diesem Reaktionsgemisch werden 10,037 g (75,384 mmol) 3-Hydrazino-benzonitril 1 zugesetzt und 4 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wird wie üblich aufgearbeitet und man erhält so 28,3 g (88,4 %) 4 als weisse Kristalle; MS(EI) = 424.

Stufe 2. 9,2 g (21,674 mmol) 4 werden in 40,0 mL DCM gelöst, mit 4,33 g (23,842 mmol) Kupfer (II) acetat und 1,924 mL (23,842 mmol) Pyridin

versetzt und 18 h bei RT geruehrt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält so 9,0 g (98,2 %) 5 als gelbe Kristalle; MS(EI) = 422.

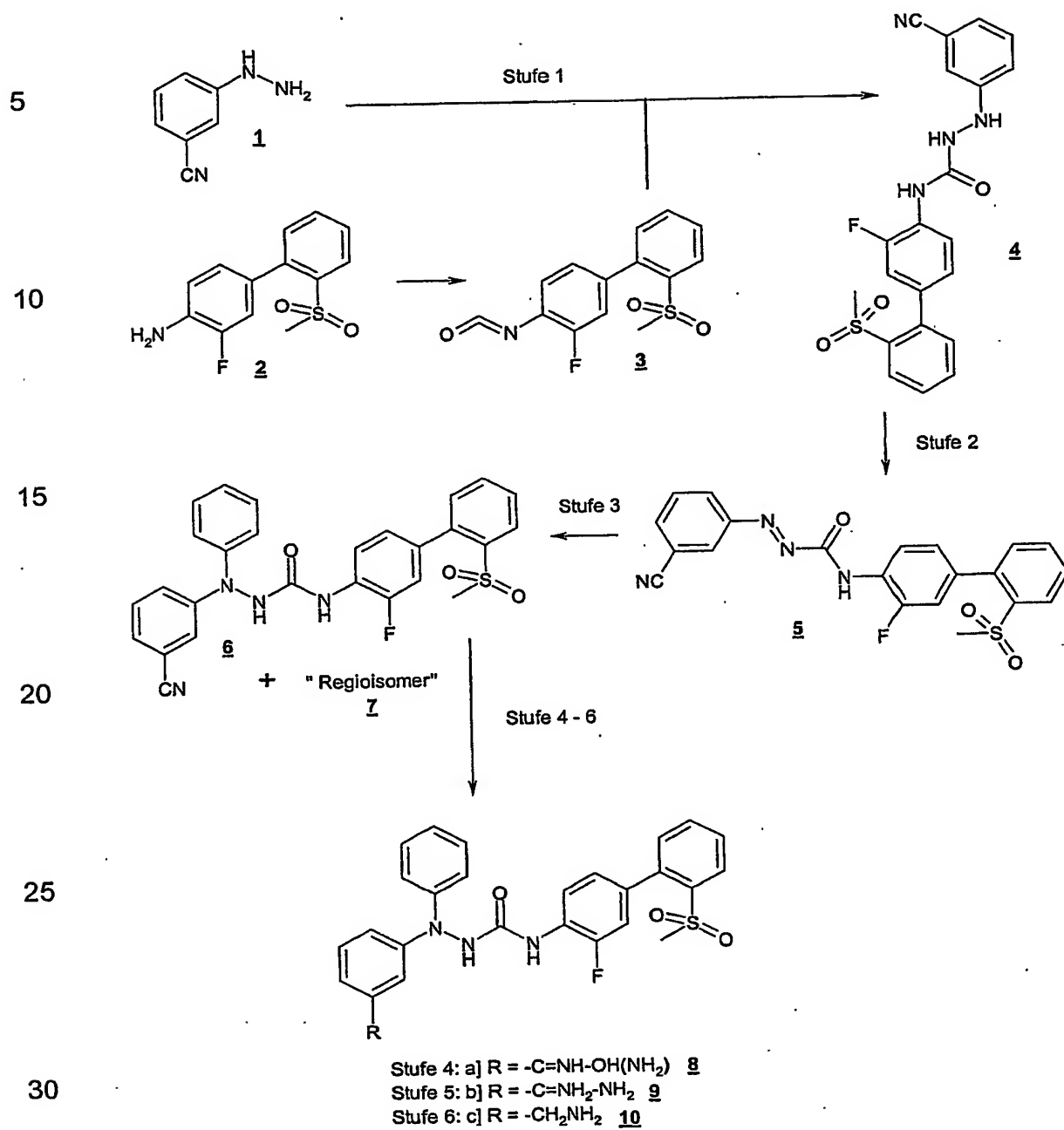
5 Stufe 3. 4,7 g (11,13 mmol) 5 werden in 100 mL THF gelöst, auf -70°C abgekühlt und unter Stickstoffatmosphäre und Rühren 13,351 mL (13,351 mmol) Phenylmagnesium-bromid (1 M in THF) zugetropft. Nach weiteren 5 h bei -70°C wird über Nacht auf RT kommen gelassen. Anschliessend wird wie üblich aufgearbeitet. Man erhält so 660 mg (11,9 %) 6, sowie 1,3 g (23,3 %) Regioisomer 7; MS(EI) = 500.

15 Stufe 4. [= Hydroxyamidin]. 600 mg (1,199 mmol) 6 werden in 30,0 mL EtOH gelöst, mit 0,665 ml (4,796 mmol) Triethylamin und 0,333 g (4,796 mmol) Hydroxylammonium-chlorid versetzt und 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man so 420 mg (65,6 %) weisse Kristalle 8; MS(EI) = 533.

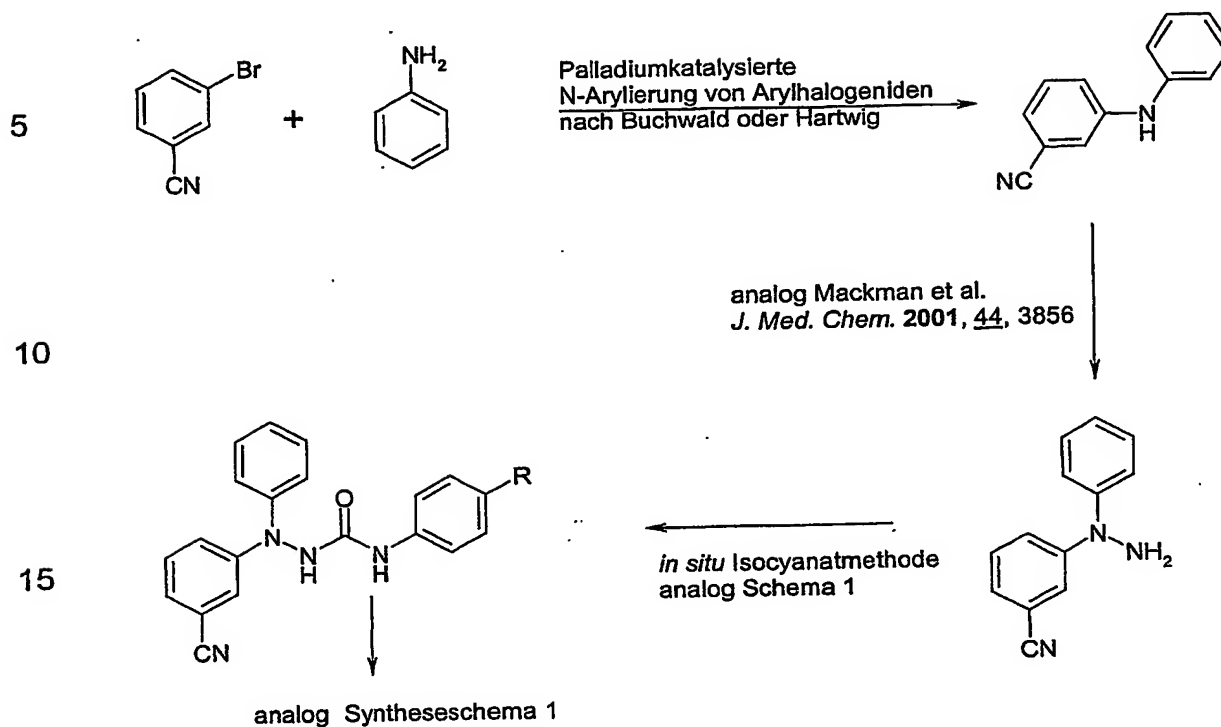
20 Stufe 5. [= Amidin]. 300 mg (0,562 mmol) 8 werden in 10 mL Methanol/THF (1:1), 0,5 mL Eisessig mit 0,3 g Raney-Nickel (wasserfeucht) mit 12,6 mL Wasserstoff bei RT hydriert. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man so 170 mg (52,4%) Kristalle 9; MS(ESI) = 518.

25 Stufe 6. [= Benzylamin]. 410 mg (0,819 mmol) 6 werden in 5 mL 10%iger methanolischer Ammoniaklösung über 0,2 g Raney-Nickel (wasserfeucht) hydriert. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt in 2 mL Methanol gelöst und mit 5 mL HCl in Diethylether ($c = 2 \text{ mol/L}$) versetzt. Nach üblicher
30 Aufarbeitung erhält man so 310 mg Kristalle 10; MS(ESI) = 505.

Syntheseschema 1



Alternatives Syntheseschema



20

Beispiel 2

Analog Beispiel 1 werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

25

1-(3-Aminomethylphenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-1-phenylsemicarbazid,

1-(3-N-Hydroxyamidinophenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-1-phenylsemicarbazid,

30

1-(3-Amidinophenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-1-phenylsemicarbazid,

35

1-(3-Aminomethylphenyl)-4-(2'-aminosulfonylbiphenyl-4-yl)-1-phenylsemicarbazid,

1-(3-N-Hydroxyamidinophenyl)-4-(2'-aminosulfonylbiphenyl-4-yl)-1-phenylsemicarbazid,

1-(3-Amidinophenyl)-4-(2'-aminosulfonylbiphenyl-4-yl)-1-phenylsemicarbazid,

5

1-(3-Aminomethylphenyl)-4-(2'-aminosulfonylbiphenyl-4-yl)-1-benzylsemicarbazid,

1-(3-N-Hydroxyamidinophenyl)-4-(2'-aminosulfonylbiphenyl-4-yl)-1-benzylsemicarbazid,

10

1-(3-Amidinophenyl)-4-(2'-aminosulfonylbiphenyl-4-yl)-1-benzylsemicarbazid,

15

1-(3-Aminomethylphenyl)-4-(2'-aminosulfonylbiphenyl-4-yl)-1-propylsemicarbazid,

1-(3-N-Hydroxyamidinophenyl)-4-(2'-aminosulfonylbiphenyl-4-yl)-1-propylsemicarbazid,

20

1-(3-Amidinophenyl)-4-(2'-aminosulfonylbiphenyl-4-yl)-1-propylsemicarbazid,

1-(3-Aminomethylphenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-1-benzylsemicarbazid,

25

1-(3-N-Hydroxyamidinophenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-1-benzylsemicarbazid,

1-(3-Amidinophenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-1-benzylsemicarbazid,

30

1-(3-Aminomethylphenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-1-propylsemicarbazid,

1-(3-N-Hydroxyamidinophenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-1-propylsemicarbazid,

35

1-(3-Amidinophenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-1-propylsemicarbazid.

Pharmakologische Daten

Affinität zu Rezeptoren

Tabelle 1

Verbindung Nr.	FXa-IC ₅₀ [M]	TF/FVIIa-IC ₅₀ [M]
8	3.8E-6	8.8E-6
9	2.8E-8	1.2E-8
10	2.4E-6	4.2E-6

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

15 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

20 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

30 Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

35

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

5

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

10

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

15

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

20

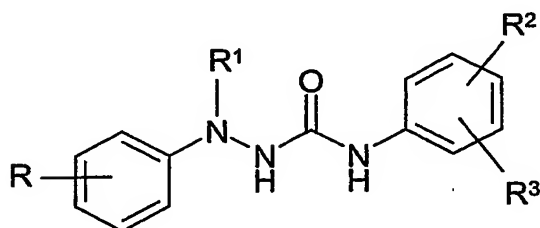
25

30

35

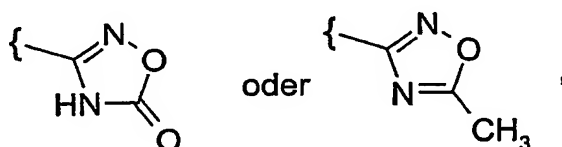
Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

R C(=NH)-NH₂, das auch einfach durch OH, OCOOA, OCOO(CH₂)_nN(A)₂, OCOO(CH₂)_m-Het, COO(CH₂)_nN(A)₂, COO(CH₂)_m-Het, CO-C(A)₂-R⁴, COOA, COSA, COOAr, COOAr' substituiert sein kann, CH₂NH₂,

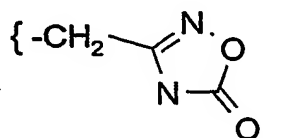


R¹ unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können, Ar oder Ar',

R² einfach durch S(O)_pA, S(O)_pNHA, CF₃, COOA oder CH₂NHA substituiertes Phenyl,

R³ H oder Hal,

R⁴ -CHAl₃, O(C=O)A oder



- 5 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OH, OA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CF₃, CN, Hal, COA, NHCOA, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂, S(O)_pA, S(O)_pNH₂, S(O)_pNHA, S(O)_pNA₂ substituiertes Phenyl,
- Ar' -(CH₂)_n-Ar,
- A H, unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-20 C-Atomen,
- 10 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch A substituiert sein kann,
- Hal F, Cl, Br oder I,
- 15 n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,
- m 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,
- p 0, 1 oder 2
- bedeuten,
- 20 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin
- 25 R Amidino, das auch durch OH substituiert sein kann oder CH₂NH₂
- bedeutet,
- sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
- 30 Verhältnissen.
3. Verbindungen nach Anspruch 1, worin
- 35 R¹ Phenyl, Benzyl oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 C-Atomen,
- bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- 5 4. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-3,
 worin
 R^3 H oder F bedeutet,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
10 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 Verhältnissen.
5. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-4,
 worin
15 R^2 einen einfach durch Alkylsulfonyl oder Aminosulfonyl
 substituierten Phenylrest
 bedeutet,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
20 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 Verhältnissen.
6. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-5,
25 worin
 R^2 einen einfach durch Methylsulfonyl oder Aminosulfonyl
 substituierten Phenylrest
 bedeutet,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
30 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 Verhältnissen.
- 35 7. Verbindungen gemäß Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe

1-(3-N-Hydroxyamidinophenyl)-4-(3-fluor-2'-
methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-1-phenylsemicarbazid,
1-(3-Amidinophenyl)-4-(3-fluor-2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-1-
phenylsemicarbazid,
5 1-(3-Aminomethylphenyl)-4-(3-fluor-2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-
1-phenylsemicarbazid,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
10 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den
15 Ansprüchen 1-7 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate,
Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man
- a) sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit
einem solvolysierenden und/oder hydrogenolysierenden Mittel in
20 Freiheit setzt, indem man
- i) eine Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat oder Oxazolidinonderivat durch Hydrogenolyse oder Solvolyse freisetzt,
- 25 ii) eine konventionelle Aminoschutzgruppe durch Behandeln mit
einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel
durch Wasserstoff ersetzt oder
eine durch eine konventionelle Schutzgruppe geschützte
30 Aminogruppe in Freiheit setzt,
- b) einen Rest R^1 , R^2 und/oder Y in einen anderen Rest R^1 , R^2
und/oder Y umwandelt, indem man
- 35 i) eine Cyangruppe zu einer Amidinogruppe umsetzt,

- ii) eine Amidgruppe zu einer Aminoalkylgruppe reduziert,
- iii) eine Cyangruppe zu einer Aminoalkylgruppe reduziert,

und/oder

5

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

9. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.

10

10. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors VIIa.

15

11. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

20

12. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

25

13. Verwendung von Verbindungen gemäß der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.

30

35

- 5 14. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
(a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I
gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihrer
pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere,
einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
und
(b) einer wirksamen Menge eines weiteren
Arzneimittelwirkstoffs.
- 10 15. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder
mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihrer pharmazeutisch
verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich
15 deren Mischungen in allen Verhältnissen,
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen,
myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie,
Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio
intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder
20 Tumormetastasen,
in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.
- 25
- 30
- 35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/01177

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C317/42 C07C311/47 C07C281/06 C07D271/06 A61K31/175
A61K31/18 A61K31/4245 A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BEILSTEIN Data, EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 16315 A (MERCK PATENT GMBH) 28 February 2002 (2002-02-28) cited in the application the whole document -----	1-15

☐

Further documents are listed in the continuation of box C.

☒

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 May 2003

Date of mailing of the international search report

19/05/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP03/01177

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-8, 11, 12, 14, 15 (all in part)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- See additional sheet ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I.2

Claims: 1-8, 11, 12, 14, 15 (all in part)

The scope of Claims 1-8, 11, 12, 14 and 15, insofar as these claims relate to "pharmaceutically utilisable derivatives", is so unclear (PCT Article 6) that it is not possible to carry out a meaningful international search pertaining to these aspects.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/01177

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0216315	A	28-02-2002	DE	10040783 A1	07-03-2002
			AU	8211301 A	04-03-2002
			WO	0216315 A1	28-02-2002
			NO	20030796 A	20-02-2003
<hr/>					

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C317/42 C07C311/47 C07C281/06 C07D271/06 A61K31/175
A61K31/18 A61K31/4245 A61P7/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BEILSTEIN Data, EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02 16315 A (MERCK PATENT GMBH) 28. Februar 2002 (2002-02-28) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-15



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

6. Mai 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

19/05/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2

NL - 2280 HV Rijswijk

Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,

Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Allard, M

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-8, 11, 12, 14, 15 (alle teilweise)
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-8, 11, 12, 14, 15 (alle teilweise)

Der Umfang der Ansprüche 1-8, 11, 12, 14 und 15, insofern diese sich auf "pharmazeutisch verwendbare Derivate" beziehen, ist so unklar (Artikel 6 PCT), dass eine sinnvolle internationale Recherche bezüglich dieses Aspektes undurchführbar ist.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/01177

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0216315 A	28-02-2002	DE 10040783 A1	07-03-2002
		AU 8211301 A	04-03-2002
		WO 0216315 A1	28-02-2002
		NO 20030796 A	20-02-2003
<hr/>			